



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.020

· 论著摘要 ·

JAK2 阳性骨髓增殖性肿瘤患者 65 例临床特征分析

秦福丽 郭志强

[关键词] 骨髓增殖性肿瘤; JAK2 突变; 临床特征

骨髓增殖性肿瘤(MPNs)是指分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞不断地克隆性增殖所致的一组肿瘤性疾病,血常规检查结果可表现为一系或多系血细胞增生,表现为 WBC 计数、Hb、PLT 计数异常,伴肝脏、脾脏或淋巴结肿大。其临床表现具有明显的异质性,许多患者无特殊表现或以心脑血管疾病就诊^[1],容易被忽视。MPNs 在治疗上应注重稳定外周血象,预防并发症,延缓疾病进展。我们对我院近 5 年收治的 MPNs 患者的临床特点及实验室检查结果进行回顾性分析,探讨 JAK2 阳性骨髓增殖性肿瘤的临床特征,以期提高对此类疾病的认识,为其诊断和预后提供更直接的依据。

对象与方法

1. 对象:2014 年 1 月~2018 年 10 月我院收治的 MPNs 患者 80 例,分为真性红细胞增多症(PV)组(21 例)、原发性血小板增多症(ET)组(49 例)和原发性骨髓纤维化(PMF)组(10 例)。MPNs 的诊断标准:根据骨髓穿刺检查结果(包括骨髓细胞形态学、骨髓病理学、流式免疫分型、细胞遗传学及分子生物学),综合临床表现,参照《内科学》第九版^[2]关于 MPNs 中 PV、ET、PMF 的诊断标准进行诊断。根据 JAK2 是否突变将所有患者分为 PV JAK2 突变组(20 例)、PV JAK2 未突变组(1 例)、ET JAK2 突变组(39 例)、ET JAK2 未突变组(10 例)、PMF JAK2 突变组(6 例)、PMF JAK2 未突变组(4 例)。本研究通过我院伦理委员会审核批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

2. 方法

(1)临床资料收集:收集患者一般资料(包括性别、年龄)和实验室检查结果[包括血常规、乳酸脱氢酶(LDH)、维生素 B₁₂、β₂微球蛋白、促红细胞生成素(EPO)]。指标正常参考值范围:WBC 计数 4~10×10⁹/L;Hb120~160 g/L(男),110~150 g/L(女);PLT 计数 100~300×10⁹/L。

(2)骨髓相关检查:将患者的常规骨髓细胞涂片进行瑞氏染色,观察骨髓增生程度、各系血细胞比例及形态。取肝素钠抗凝的骨髓 2 ml,观察髓系抗原及白细胞分化抗原(CD)56 的表达情况。取乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的骨髓 2~4 ml,进行 BCR-ABL、JAK2 V617F、JAK2 外显子 12 和 13、CALR、MPL-W515 基因突变检测。取肝素钠抗凝的骨髓 4~6 ml,观察中期分裂象染色体情况,个别患者染色体培养细胞失败后应重新留取外周血送检。骨髓活检标本均来自髂前或髂后上棘,标本长度

≥1.5 cm,经福尔马林液固定后送检。免疫学、骨髓活检、基因突变、染色体的检测均为将标本送到第三方检验公司进行。

(3)影像学检查:所有患者体检后若发现脏器肿大,行超声检查进一步测量评估。肝脾在肋下可触及为肝脾肿大,超声检查可测量其肿大程度。肝脏肿大为右锁骨中线上肋下 2~5 cm;脾脏肿大为左锁骨中线上肋下 4~24 cm,可达髂窝。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 U 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 所有患者中各种基因的正常表达情况:80 例患者中典型基因异常表达 70 例(87.50%),JAK2 基因突变 65 例(81.25%),其中有 2 例(2.50%)外显子 12 突变,4 例(5.00%)CALR 基因突变,1 例(1.25%)MPL-W515 基因突变。21 例 PV 患者中 20 例(95.33%)有基因突变,均为 JAK2 突变,其中有 18 例(85.71%)为 JAK2 V617F 突变,2 例(9.52%)为外显子 12 突变。49 例 ET 患者中有 43 例基因突变,其中 JAK2 突变 39 例(79.59%);CALR 突变 3 例,在 JAK2 无突变患者中占 30%;MPL-W515 突变 1 例。10 例 PMF 患者中有 7 例(70.00%)基因突变,其中 JAK2 突变 6 例(60.00%),CALR 基因突变 1 例(10.00%),在 JAK2 无突变中占 25%。在 70 例基因突变患者中未发现 2 种以上基因突变同时存在。

2. 3 组患者临床资料比较:65 例 JAK2 突变患者中,男 25 例,女 40 例,年龄<60 岁 23 例(35.4%),年龄≥60 岁 42 例(64.6%)。在 PV 和 ET 组中,年龄≥60 岁患者比例均高于同组年龄<60 岁患者(66.7%比 33.3%,67.3%比 32.7%)。JAK2 突变患者中共 5 例出现肝脏肿大,包括 ET 组 3 例,PMF 组 2 例;共 31 例出现脾脏肿大,包括 PV 组 7 例,ET 组 18 例,PMF 组 6 例。PV 和 ET 组 JAK2 突变患者发生肝脏和脾脏肿大的比例均高于同组 JAK2 无突变患者(P<0.05),但在 PMF 组 JAK2 突变与无突变患者中肝脏和脾脏肿大发生率的比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

3. 3 组患者血常规检查结果比较:65 例 JAK2 突变患者中有 46 例(70.8%)外周血 WBC 计数为(10~20)×10⁹/L;7 例(10.8%)外周血 WBC 计数>20×10⁹/L,其中嗜酸粒细胞增高 8 例,嗜碱粒细胞增高 14 例,均为轻度增高;JAK2 无突变患者有 10 例(66.7%)外周血 WBC 计数为(10~20)×10⁹/L;2 例(13.3%)外周血白细胞水平>20×10⁹/L;JAK2 有无突变两组患者外周血 WBC 计数升高患者比例比较差异无统计学意义

表 2 3 组患者血生化检查结果比较(例)

组别		例数	LDH(U/L)		β ₂ 微球蛋白(mg/L)		EPO(mIU/ml)		维生素 B ₁₂ (pg/ml)	
			≤200	> 200	≤3	> 3	≤4	> 4	≤1 000	> 1 000
PV 组	JAK2 突变	20	7	13	14	6	20	0	14	6
	JAK2 无突变	1	0	1	1	0	1	0	1	0
ET 组	JAK2 突变	39	15	24	25	14	0	39	20	19
	JAK2 无突变	10	6	4	8	2	0	10	5	5
PMF 组	JAK2 突变	6	2	4	5	1	0	6	3	3
	JAK2 无突变	4	2	2	1	3	0	4	4	0

表 1 3 组患者临床资料比较(例)

	组别	例数	性别 (男/女)	年龄(岁)		肝脏 肿大	脾脏 肿大
				<60	≥60		
PV 组	JAK2 突变	20	9/11	6	14	0	7
	JAK2 无突变	1	1/0	1	0	0	0
ET 组	JAK2 突变	39	14/25	15	24	3	18
	JAK2 无突变	10	6/4	1	9	0	0
PMF 组	JAK2 突变	6	2/4	2	4	2	6
	JAK2 无突变	4	3/1	0	4	0	4

(81.6% 比 80.0%, $P>0.05$)。JAK2 突变患者中有 3 例 Hb 水平 <110 g/L, 均为 PMF 患者; 27 例 Hb 水平为 $(110 \sim 160)$ g/L; 26 例 Hb 水平为 $(160 \sim 200)$ g/L; 8 例 Hb 水平 >200 g/L, 均为 PV 患者。JAK2 突变患者中有 7 例 (10.8%) PLT 计数 $<400 \times 10^9$ /L; 58 例 (89.2%) PLT 计数为 $(400 \sim 1\,000) \times 10^9$ /L; JAK2 无突变患者中有 8 例 (53.3%) PLT 计数 $>1\,000 \times 10^9$ /L, 均为 ET 患者; JAK2 有无突变两组患者外周血 PLT 计数升高患者比例比较差异无统计学意义 (89.2% 比 53.3%, $P>0.05$)。

4.3 组患者血生化检查结果比较: 65 例 JAK2 突变患者中有 41 例 (63.1%) LDH >200 U/L, 21 例 (32.3%) β_2 微球蛋白 >3 mg/L, 28 例 (43.1%) 维生素 B₁₂ $>1\,000$ pg/ml。PV 组有无 JAK2 突变患者 EPO ≤ 4 mIU/ml 比例均高于 EPO >4 mIU/ml, 3 组 JAK2 突变患者中 LDH >200 U/L 和 β_2 微球蛋白 >3 mg/L 比例均高于同组 JAK2 无突变, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 而维生素 B₁₂ 水平升高患者比例在 PV (28.6%)、ET (49.0%)、PMF (30.9%) 3 组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

5.3 组患者骨髓相关检查情况: 65 例 JAK2 突变患者中有 6 例 (9.2%) 骨髓增生低下, 22 例 (33.8%) 增生活跃, 27 例 (41.5%) 增生明显活跃, 10 例 (15.4%) 增生极度活跃; 60 例 (92.3%) 患者骨髓增生面积 $\geq 40\%$ 。JAK2 无突变患者中有 13 例 (86.7%) 骨髓增生面积 $\geq 40\%$, JAK2 有无突变 2 组骨髓增生面积 $\geq 40\%$ 患者比例比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。JAK2 突变患者的骨髓中 CD34⁺CD117⁺ 细胞所占的比例为 0.37% (0.20% ~ 0.50%), 31 例患者合并 CD11b、CD16、CD13、CD15 表达紊乱, 12 例患者部分异常表达 CD56, 在 JAK2 无突变患者中未发现 CD56 的异常表达。65 例 JAK2 突变患者细胞遗传学染色体核型正常, 中期分裂相 10 ~ 30 个。

6. MPNs 患者的首发症状: 11 例患者因体检发现 MPNs; 2 例因血液粘滞度高的非特异症状如头晕乏力等就诊, 其中

4 例为脑血管意外 (急性脑梗死 2 例、短暂性脑缺血发作 2 例); 8 例因出血症状就诊, 多表现为皮肤、黏膜出血; 4 例 PMF 患者以消化道症状就诊。

讨 论

MPNs 是骨髓造血多功能干细胞克隆性增殖引起的一组疾病, 主要表现为分化相对成熟的一系或多系髓系细胞持续性异常增殖。临床上可表现为一种或多种血细胞质和量的异常、出血倾向、血栓形成及髓外化生等。随着对该类疾病认识的逐步加深及对疾病分子生物学异常的深入研究, 其诊治趋于完善, 部分可采取靶向治疗^[3-7]。

本研究结果显示, 大部分 BCR-ABL 阴性的 MPNs 患者表现为典型的分子生物学异常, 与孙苓蔚等^[8]的研究结果一致, 可有 JAK2、CALR 或 MPL 等基因突变, 且在不同 MPNs 中突变率有所差异。其中 JAK2 突变占突变基因的比例最高, 达 81.25%; MPL-W515 突变率较低, 在 ET 患者中可见。JAK2 突变在 PV 患者中占 95.2%, 其中 JAK2 V617F 突变为 85.7%, 与国外文献报道的 JAK2 V617F 在 PV 中突变率为 65% ~ 95% 相似^[9]。外显子 12 检出率为 9.5%; 在 ET 患者中占 79.6%; 在 PMF 患者中占 60%, 与 Jekarl 等^[10]报道结果相比偏高, 可能与单中心样本量较少有关。CALR 基因突变在 JAK2 V617F 无突变的 ET 及 PMF 患者中的检出率分别为 30% 与 25%, 与 Haslam 等^[11]的研究结果有所差异, 考虑其原因可能与样本量较少有关。本研究发现 1 例 MPLW515L/K 突变的 ET 患者。对 MPNs 患者均进行 JAK2 V617F、CALR、MPL-W515 基因突变的检测, 未发现 1 例同时表达两种以上基因突变, 与 Klampfl 等^[12]的研究结果相符, 上述基因突变的存在是相互独立的。

本研究发现, 在 JAK2 突变患者中, 中老年人 (年龄 ≥ 60 岁) 较多, 女性略多于男性。脏器肿大患者中以脾脏肿大较多见, 在 PMF 组患者中, 无论有无 JAK2 突变均出现脾脏肿大。而在 PV 和 ET 组 JAK2 无突变患者中均未发现脏器肿大, 其原因尚有待进一步明确。在 PV 和 ET 组中, JAK2 突变患者的白细胞及 PLT 计数升高患者比例与无突变患者中二者升高患者比例相比差异均无统计学意义, 均大部分表现为升高; PLT 计数 $>1\,000 \times 10^9$ /L 均发生在 JAK2 无突变患者中, 但因样本量较少, 其结果无统计学意义, 需要丰富样本量进一步研究。LDH >200 U/L、 β_2 微球蛋白 >3 mg/L 患者比例在 JAK2 有无突变患者间比较差异有统计学意义。维生素 B₁₂ 水平升高、骨髓增生面积 $\geq 40\%$ 患者比例在 JAK2 有无突变患者间比较差异均无统计学意义。JAK2 突变患者中更易出现免疫表型表达紊乱, 异常表达 CD56 的均发生于 JAK2 突变患者中, 临床上若遇到此类患者需密切



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.021

· 临床诊治经验与教训 ·

尼龙绳套扎术联合金属夹在乙状结肠巨大带蒂息肉电切中的应用

李盈 陈志涛 黄元 祝辞 操文兵 许庆洪

[关键词] 尼龙绳套扎术; 乙状结肠; 肠息肉

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,在世界范围内的发病率和死亡率分别高居第三位和第四位^[1]。肠道黏膜经过逐渐、累积、反复的损伤^[2],使得黏膜依次从正常黏膜、增生、息肉至腺瘤,进一步进展为恶性肿瘤。息肉大小与癌变密切相关,息肉越大,其发展为恶性肿瘤的可能性越高^[3]。因此,内镜下尽早发现息肉并将其切除,对延缓或阻止患者肠道恶性肿瘤的发生具有重要意义。乙状结肠是结直肠息肉、腺瘤的常见发病部位之一^[4],其肠道道较为弯曲,一端较为固定,另一端活动度较大,这种生理结构无论是对于结肠镜检查、内镜下治疗,还是术后出血均有较大影响。本文将对乙状结肠巨大带蒂息肉在内镜下尼龙绳套扎术联合金属夹的应用进行探讨。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81400578);国家教育部博士点基金资助项目(20130142120096);武汉市卫生局资助项目(WX13A07);江汉大学研究生科研创新基金资助项目(010-2015-06)

作者单位:430010 湖北省武汉市第八医院消化内镜中心(李盈、黄元、祝辞、操文兵、许庆洪);华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内科(陈志涛)

通讯作者:许庆洪,E-mail:kinghoo9@foxmail.com

观察其有无向其他疾病转化的风险。

随着我国人口老龄化的加剧及检测手段的逐步完善,MPNs 检出率越来越高。在诊断中要注重病史采集和实验室检查等;明确诊断后根据危险分层进行正确的处理以预防并发症;提高此类疾病患者的生存质量。在 BCR-ABL 阴性的 MPNs 患者中 JAK2 突变比例最高,需要注意观察此类患者的临床和实验室检查特点,若有条件可以同时观察有无 ASXL1、EZH2、TET2、IDH1/IDH2、SRSF、SF3B1 等克隆性增殖异常,为疾病的早期识别和危险分层提供依据,以便采取更好的干预措施^[13-14]。

参 考 文 献

- [1] 赵森,白贝贝,韩雪,等.骨髓增殖性肿瘤合并急性心肌梗死临床分析[J].中国医药,2018,13(3):346-349.
- [2] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018.597-601.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(10):833-836.
- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(4):265-268.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国专家共识(2015年版)[J].中华血液学杂志,2015,36(9):721-725.

对象与方法

1. 对象:2017 年 9 月~2018 年 9 月于湖北省武汉市第八医院行肠道检查及治疗的乙状结肠息肉患者 26 例,年龄 29~91 岁,平均年龄(60.03±12.85)岁。共检查出乙状结肠巨大带蒂息肉(直径≥20 mm)30 枚,直径 20~35 mm,其中男性 21 枚,女性 9 枚。排除合并严重心肺功能疾病等操作禁忌证的患者,长期服用阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物的患者推迟 1 周内内镜下息肉切除术。所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:完善术前检查,包括血常规、凝血功能、传染病相关指标等。对于具有糖尿病等老年性疾病的患者,需要完善生化功能(肝肾功能、电解质、心肌酶谱)等相关检查。将复方聚乙二醇电解质 208.68 g×3 盒溶解于 3 000 ml 温水中,于手术日清晨 4 时服用,并于 2 h 内喝完,术前要求患者解出的大便颜色为淡黄色清亮。完善术前准备后进行内镜下治疗,我院内镜中心肠镜使用奥林巴斯 V-260,高频电凝电切使用德国爱尔博 VIO-CART-200D,圈套器使用奥林巴斯 MAJ-254 或 MAJ-340。

结 果

1. 术中情况:操作医生将肠镜顺利进镜至回盲部,对大肠进行检查,再退镜至乙状结肠息肉部位,通过旋转镜身、调动旋

- [6] 李芳,李芹,白洁,等. BCR-ABL1 基因阴性骨髓增殖性肿瘤临床分析[J]. 宁夏医学杂志,2017,39(8):815-817.
- [7] 李芳,杜宗孝,李芹,等. BCR-ABL1 阴性骨髓增殖性肿瘤骨髓病理学及临床特征分析[J]. 宁夏医学杂志,2017,39(7):649-651.
- [8] 孔冬蔚,金阿荣. BCR-ABL 阴性的骨髓增殖性肿瘤的基因突变位点分析[J]. 内蒙古医学杂志,2018,50(6):666-667.
- [9] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders[J]. Lancet, 2005,365(9464):1054-1061.
- [10] Jekarl DW, Han SB, Kim M, et al. JAK2 V617F mutation in myelodysplastic syndrome, myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable, refractory anemia with ring sideroblasts with thrombocytosis, and acute myeloid leukemia[J]. Korean J Hematol, 2010,45(1):46-50.
- [11] Haslam K, Langabeer SE. Who to screen for CALR mutations? An audit of real-life practice and review of current evidence[J]. Eur J Intern Med, 2017,40:e22-e23.
- [12] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. N Engl J Med, 2013,369(25):2379-2390.
- [13] 肖志坚. 进一步规范我国骨髓增殖性肿瘤的诊断和治疗[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(12):89-92.
- [14] 郇梦云,晁红颖,孙爱宁,等. 单中心 1648 例 Ph 染色体阴性慢性骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2、CALR 及 MPL 基因突变的临床分析[J]. 中华血液学杂志,2017,38(4):295-300.

(收稿日期:2019-07-16)

(本文编辑:余晓曼)